

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click **Display Selected**.
- To print/save clean copies of selected records from browser click **Print/Save Selected**.
- To have records sent as hardcopy or via email, click **Send Results**.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All			Format
<input checked="" type="checkbox"/> Clear Selections	Print/Save Selected	Send Results	Display Selected <input type="text" value="Full"/>

1. ☒ 22/19/1

009988475

WPI Acc No: 1994-256186/199432

XRAM Acc No: C94-117107

Delayed-release antibacterial medicaments for local application - comprising teicoplanin and basic pharmaceutical agent

Patent Assignee: MELZER W (MELZ-I)

Number of Countries: 012 Number of Patents: 004

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 4304716	A1	19940818	DE 4304716	A	19930216	199432 B
EP 611571	A1	19940824	EP 94102332	A	19940216	199433
EP 611571	B1	20000419	EP 94102332	A	19940216	200024
DE 59409293	G	20000525	DE 509293	A	19940216	200032
			EP 94102332	A	19940216	

Priority Applications (No Type Date): DE 4304716 A 19930216

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 4304716	A1		3	A61K-037/02	
EP 611571	A1 G		5	A61K-037/02	

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK FR GB IT LI LU NL SE

EP 611571 B1 G A61K-038/00

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK FR GB IT LI LU NL SE

DE 59409293 G A61K-038/00 Based on patent EP 611571

Abstract (Basic): DE 4304716 A

Delayed-release medicaments for local application are in the form of a dry prod., opt. suspended in an inert liq. vehicle, comprising a sparingly water-soluble combination of teicoplanin (I) and at least one other pharmaceutical agent (II) of basic character.

USE/ADVANTAGE - The medicaments are useful for antibacterial treatment of infected lesions, esp. bone lesions or soft-tissue abscesses. The medicaments have better delayed-release properties than prior art compsns. comprising gentamycin and a bioabsorbable carrier, e.g. fibrin adhesive or collagen.

Dwg.0/0

Title Terms: DELAY; RELEASE; ANTIBACTERIAL; MEDICAMENT; LOCAL; APPLY; COMPRISE; TEICOPLANIN; BASIC; PHARMACEUTICAL; AGENT

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): A61K-037/02; A61K-038/00

International Patent Class (Additional): A61K-009/10; A61K-009/14; A61K-009/70; A61K-031/70; A61K-047/42

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B04-H19; B04-N02; B14-A01; B14-N01; B14-N17

Chemical Fragment Codes (M1):

05 M423 M431 M782 M903 P220 R051 V752 V791 56380

Chemical Fragment Codes (M2):

01 D015 D016 D021 D023 D029 E570 F012 F013 F014 F015 F016 F019 F123 F199 H1 H100 H121 H4 H405 H424 H444 H483 H5 H523 H6 H602 H608 H642

THIS PAGE BLANK (USPTO)

H721 H8 J0 J013 J1 J111 J3 J322 J5 J523 K0 L8 L814 L819 L821 L831
L833 L834 L9 L941 L999 M1 M126 M129 M141 M149 M210 M211 M220 M224
M225 M226 M231 M232 M262 M282 M311 M323 M342 M373 M393 M412 M431
M511 M523 M530 M540 M782 M903 M904 P220 R051 V200 V902 V911 V922
9432-03201-M 56380

02 F012 F013 F014 F015 F016 F017 F019 F123 F199 G037 G563 H1 H101 H102
H121 H122 H162 H181 H4 H403 H405 H422 H424 H461 H481 H5 H522 H8 K0
L8 L814 L817 L818 L819 L821 L834 M1 M126 M129 M141 M149 M210 M211
M240 M273 M281 M282 M311 M312 M321 M331 M340 M342 M373 M391 M413
M431 M510 M522 M530 M541 M782 M903 M904 P220 R051 V0 V071 R03013-M
R03014-M R03015-M R03842-M R03843-M R03844-M R03899-M 56380

03 F012 F013 F014 F016 F017 F019 F121 F123 G037 G563 H1 H101 H102 H122
H162 H181 H403 H422 H461 H5 H522 H8 K0 L8 L814 L817 L821 L834 M1
M126 M129 M141 M149 M210 M211 M212 M240 M273 M281 M282 M311 M321
M342 M373 M391 M413 M431 M510 M522 M530 M541 M782 M903 M904 P220
R051 V0 V140 R09105-M 56380

04 F012 F013 F014 F015 F016 F019 F123 F199 G037 G563 H1 H101 H122 H162
H181 H4 H405 H423 H461 H481 H5 H522 H8 K0 L8 L814 L817 L821 L834 M1
M126 M129 M141 M149 M280 M311 M322 M342 M373 M392 M413 M431 M510
M522 M530 M541 M782 M903 M904 M910 P220 R051 V0 V200 R02067-M 56380

Ring Index Numbers: 56380

Derwent Registry Numbers: 2067-U

Specific Compound Numbers: R03013-M; R03014-M; R03015-M; R03842-M; R03843-M
; R03844-M; R03899-M; R09105-M; R02067-M

Generic Compound Numbers: 9432-03201-M

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2001 Derwent Info Ltd. All rights reserved.

☒ Select All
☒ Clear Selections

Print/Save Selected

Send Results

Display Selected

Format

Full

© 2001 The Dialog Corporation plc

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A 32508



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 43 04 716 A 1**

21 Aktenzeichen: P 43 04 716.5
22 Anmeldetag: 16. 2. 93
43 Offenlegungstag: 18. 8. 94

51 Int. Cl. 5:
A 61 K 37/02
A 61 K 31/70
A 61 K 9/14
A 61 K 9/10
// (A 61 K 37/02,
31:70)

DE 43 04 716 A 1

71 Anmelder:

Melzer, Wolfgang, Dr., 8000 München, DE

74 Vertreter:

Eitle, W., Dipl.-Ing.; Hoffmann, K., Dipl.-Ing.
Dr.rer.nat.; Lehn, W., Dipl.-Ing.; Fuchsle, K.,
Dipl.-Ing.; Hansen, B., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Brauns, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Görg, K.,
Dipl.-Ing.; Kohlmann, K., Dipl.-Ing.; Ritter und Edler
von Fischern, B., Dipl.-Ing.; Kolb, H., Dipl.-Chem.
Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte; Nette, A., Rechtsanw.,
81925 München

72 Erfinder:

Antrag auf Nichtnennung

54 Lokal applizierbares Arzneimittel mit verzögerter Freisetzung

57 Lokal applizierbares Arzneimittel mit verzögerter Freisetzung in Form eines Trockenproduktes oder einer Suspension davon in einem inerten flüssigen Träger, enthaltend als schwer wasserlösliches Produkt die Kombination aus
A) Telcoplanin mit
B) mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff mit in der Regel basischem Charakter.

DE 43 04 716 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 06. 94 408 033/397

4/47

Beschreibung

Bei der Behandlung von umschriebenen Infektionsherden, insbesondere von Knochenerkrankungen oder Abszessen im Weichteil, ist eine radikale Herdsanierung durch den Chirurgen notwendig. Zur Abtötung der noch verbleibenden Keime hat sich eine adjuvante, lokale Antibiotika- bzw. Antiseptikatherapie bewährt. Primär werden gemäß dem Standardverfahren der septischen Chirurgie, nach Ausräumung der Infektherde, Antibiotika- bzw. Antiseptiklösungen der Arzneistoffe mittels der sogenannten Saug-Spüldrainage nahe des Infektionsherdes appliziert oder die Arzneistoffe in Kombination mit nicht resorbierbaren Arzneistoffträgersystemen bzw. mit resorbierbaren Arzneistoffträgersystemen eingebracht. Die Nachteile der verschiedenen Techniken sind bekannt und diese Verfahren werden in Ermangelung anderer Systeme und/oder Techniken trotzdem routinemäßig angewendet. Bei den nicht resorbierbaren Arzneistoffträgersystemen, insbesondere den sogenannten Polymethacrylatmaterialien, ist die Entfernung des eingebrachten Trägersystems durch den Chirurgen notwendig. Die Risiken einer erneuten Operation sind bekannt. Weiter ist bekannt, daß die eingebrachten Arzneistoffe im Körper nicht vollständig aus dem Kunststoff freigesetzt werden. Bei resorbierbaren Trägersystemen auf der Basis der sogenannten Fibrinklebepombe (Kombination des Fibrinklebesystems-Fibrinogen und Thrombin mit einem Arzneistoff) sowie Kollagen, wie z. B. dem Verbund aus Kollagen und Gentamicin, muß das im Körper eingebrachte Material nicht mehr vom Chirurgen entfernt werden. Der Träger wird im Organismus unter vollständiger Freisetzung des Arzneistoffes resorbiert. Von Nachteil ist, insbesondere für das Weichteil, die rasche Freisetzung des eingebrachten Arzneistoffes aus den bioresorbierbaren Trägersystemen.

Aufgabe der Erfindung ist es, für die lokale Anwendung ein Arzneimittel mit verzögerter Freisetzung zur Verfügung zu stellen, welches die Nachteile der bekannten Systeme nicht hat.

Gegenstand der Erfindung ist ein lokal applizierbares Arzneimittel mit verzögerter Freisetzung in Form eines Trockenproduktes oder einer Suspension davon in einem inerten flüssigen Träger, enthaltend als schwer wasserlösliches Produkt die Kombination aus A) Teicoplanin mit B) mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff mit in der Regel basischem Charakter.

Teicoplanin ist ein Glykopeptid mit einer sehr komplexen chemischen Struktur. Es enthält Fettsäure-Seitenketten, die die Liphophilie dieses Antibiotikums erhöhen und die gesteigerte Liphophilie dient der ausgezeichneten Penetration in Zellen, Gewebe (auch Knochen und Knorpel). Überraschenderweise wurde gefunden, daß Teicoplanin mit anderen Arzneimittelwirkstoffen mit in der Regel basischem Charakter schwer wasserlösliche Produkte ergeben, aus denen die Wirkstoffe bei lokaler Applikation verzögert freigesetzt werden.

Die Arzneimittelwirkstoffe mit basischem Charakter enthalten in der Regel basische Gruppen und es wird vermutet, daß sich diese an die Fettsäure-Seitenketten des Teicoplanins anlagern und dann die schwer wasserlöslichen Produkte bilden. Teicoplanin selbst ist gut wasserlöslich. Während Teicoplanin in Wasser gelöst in der Praxis i.V. oder i. M. appliziert wird, sind die Kombinationen aus Teicoplanin mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff mit in der Regel basischem Charakter schwer in Wasser löslich und liegen als Trok-

kenprodukt oder als Suspension davon in einem flüssigen Träger, wie Wasser, vor. Dieses Trockenprodukt oder eine Suspension davon, wird direkt auf den Infektionsherd bzw. das infektionsgefährdete Gebiet aufgetragen. Infolge der Schwerlöslichkeit in Wasser und damit auch in der Gewebeflüssigkeit erfolgt die Freisetzung verzögert, so daß der Wirkstoffspiegel über einen längeren Zeitraum erhalten bleibt.

Teicoplanin ist ein gegen gram-positive Erreger wirksames Antibiotikum. Erfindungsgemäß wird es mit einem weiteren Arzneimittelwirkstoff, in der Regel mit basischem Charakter, kombiniert. Solche Arzneimittelwirkstoffe sind beispielsweise Therapiepräparate auf der Basis von Proteinen wie Immunoglobulinen, wie z. B. der Klassen IgG oder IgM, die zur Infektherapie Verwendung finden. Hier sind weiter zu nennen, Antibiotika mithin der Regel basischem Charakter, wie Aminoglykoside (Gentamicin, Netilmicin, Tobramicin). Ebenfalls können Zytostatika mit Teicoplanin kombiniert werden.

In Kombination mit Arzneimittelwirkstoffen auf der Basis von Proteinen wie z. B. immunoglobulinen, dem Fibrinklebesystem oder Kollagen, sind Trägersysteme herstellbar. Mit beispielsweise Kollagen stellt die Kombination ein Trägersystem dar, das mit weiteren Wirkstoffen beladen werden kann, und zwar sowohl mit Wirkstoffen mit wiederum in der Regel basischem Charakter, die dann aufgrund der Ausbildung eines schwerlöslichen Produktes mit Teicoplanin verzögert freigegeben werden, als auch mit beliebigen anderen, auch nicht basischen Wirkstoffen, die auf dem Trägersystem aufgebracht sind und ohne verzögerte Freigabe direkt abgegeben werden.

Die Menge an Teicoplanin in der erfindungsgemäß zu verwendenden Kombination richtet sich nach dem gewünschten Therapieeffekt und hängt selbstverständlich auch von der Molekülstruktur des weiteren basischen Arzneimittelwirkstoffs ab. Das Verhältnis der Komponenten A) Teicoplanin zu B), dem weiteren Arzneimittelwirkstoff oder den weiteren Arzneimittelwirkstoffen mit basischem Charakter kann in einem weiten Bereich variieren. Die Menge des Teicoplanins soll ausreichen, mit dem weiteren Wirkstoff unter Ausbildung des schwer wasserlöslichen Produktes das Kombinationsprodukt mit verzögerter Freisetzung zu ergeben. Liegt für die Kombination mit der Komponente B) keine ausreichende Menge an Teicoplanin vor, so wird nur ein Teil der Komponente B) unter Ausbildung des schwer wasserlöslichen Produktes festgehalten und dann später verzögert freigegeben, während der nicht an Teicoplanin gebundene Teil sofort wirksam werden kann.

In der Praxis beträgt der Bereich, in Gewichtsteilen ausgedrückt, zwischen A) Teicoplanin und B) einem weiteren Arzneimittelwirkstoff mit basischem Charakter wie Gentamicin 1 : 8 bis 8 : 1, vorzugsweise 4 : 1.

Beispiele

Beispiel 1

Teicoplanin liegt als Handelsprodukt Targocid® in Form einer Trockensubstanz vor. Es werden 12 mg (bzw. 9, 6 oder 3 mg) Teicoplanin mit 2 mg Gentamicin in ein Lyophilisationsglas mit Septum eingewogen. Nach einem partiellen Anlösen mit 1 ml sterilem Aqua dest. wird tiefgefroren und in bekannter Weise lyophilisiert. Man erhält eine pulverförmige Trockensubstanz, die abgewogen und in Ampullen eingebracht wird.

Beispiel 2

Man arbeitet wie im Beispiel 1, das Anlösen einer Komponente erfolgt jedoch mit einem ml DMSO.

Beispiel 3

Man arbeitet wie im Beispiel 1, das Anlösen erfolgt jedoch mit 0,5 ml DMSO und 0,5 ml Aqua dest.

Beispiel 4

Im Handel erhältliche Kollagenschwämme werden mit Teicoplanin wie folgt beschichtet:
ein Kollagenschwamm der Größe 1 cm² in einem entsprechend formschlüssigem Lyophilisationsglas mit Septum wird mit 12 mg (bzw. 9, 6 oder 3 mg) Teicoplanin, gelöst in 0,1 ml DMSO beschickt. Anschließend wird tiefgefroren und in bekannter Weise lyophilisiert.

Beispiel 5

Das Verfahren gemäß Beispiel 4 wird wiederholt, jedoch wird anstelle des Kollagenschwamms ein mit Gentamicin beschicktes Kollagen (Sulmicin-Implant[®]) verwendet.

Patentansprüche

1. Lokal applizierbares Arzneimittel mit verzögerter Freisetzung in Form eines Trockenproduktes oder einer Suspension davon in einem inerten flüssigen Träger, enthaltend als schwer wasserlösliches Produkt die Kombination aus
 - A) Teicoplanin mit,
 - B) mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff mit basischem Charakter.
2. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es in Gewichtseinheiten die Komponenten A) zu B) im Verhältnis von 1 : 8 bis 8 : 1 enthält.
3. Arzneimittel gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente B) ein Antibiotikum ist.
4. Arzneimittel gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Antibiotikum ein Aminoglykosid ist.
5. Arzneimittel gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Aminoglykosid Gentamicin, Netilmicin oder Tobramicin ist.
6. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente B) ein Therapiepräparat auf der Basis von Proteinen ist.
7. Arzneimittel gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Protein Kollagen oder ein Immunoglobulin ist, oder dem Fibrinklebesystem angehört.
8. Arzneimittel gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente B) Kollagen in Form eines Schwammes oder eines Vlieses ist.
9. Arzneimittel gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß in dem Trägersystem aus Teicoplanin mit Kollagen in Form eines Schwammes oder Vlieses weitere Wirkstoffe eingebracht sind.
10. Verwendung eines Trockenproduktes oder einer Suspension davon in einem inerten flüssigen Träger, enthaltend als schwer wasserlösliches Pro-

dukt die Kombination aus

A) Teicoplanin mit,

B) mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff mit basischem Charakter, zur Herstellung eines lokal applizierbaren Arzneimittels mit verzögerter Freisetzung.

- Leerseite -

THIS PAGE BLANK (USPTO)